Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg.
Vorstand: Professor Dr. Grafe.

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß deutscher Depotinsuline auf den Blutzucker pankreas-diabetischer Hunde.

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Julius Maximilians-Universität zu Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

BERTA STADELMANN
aus Windsbach/Mfr.

Würzburg 1938.

Dissertations-Verlag Karl J. Triltsch, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Professor Dr. Strieck.
Correferent: Professor Dr. Grafe.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bereits 1889 war durch die Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes von Mering und Minkowski die Rolle des Pankreas im Krankheitsgeschehen des Diabetes erkannt worden. Aber erst 1921 gelang es Banting und Best aus den Langerhans'schen Inseln des Pankreas nach Degeneration der übrigen Drüse durch Unterbindung ihrer Ausführungsgänge einen Stoff zu isolieren, mit dem eine Beeinflussung des Blutzuckers im Sinne einer Senkung möglich war, das Insulin. Banting und Best hatten damit das erste wirksame Mittel gegen den Diabetes gefunden und mit dieser Entdeckung, die zu den Großtaten der Medizin gehört, der Therapie ein neues Gebiet eröffnet, auf dem unablässig weitergearbeitet wird, um mit der fortschreitenden Verbesserung des Insulins und seiner Anwendungsmöglichkeiten das Leben des Zuckerkranken immer mehr dem des Gesunden anzugleichen.

Unter normalen physiologischen Verhältnissen besteht im Blut ein Insulinspiegel, der entsprechend der Nahrungsaufnahme alimentäre Erhebungen aufweist. Die Insulinbehandlung sucht diese Verhältnisse möglichst gut nachzuahmen dadurch, daß das Insulin kurz vor den einzelnen Mahlzeiten gegeben wird.

Schon gleich zu Beginn der Insulintherapie zeigten sich verschiedene Nachteile und Schwierigkeiten, die die Anwendung dieses für viele Zuckerkranke unbedingt lebensnotwendigen Mittels erschwerten. Am augenfälligsten und vor allem von den Patienten als besonders lästig empfunden ist der Umstand, daß das Insulin injiziert werden muß und daß oft mehrere Injektionen am Tag nötig sind. Eine perorale Zufuhr des Insulins scheitert daran, daß das Insulin von den Magendarmfermenten zerstört wird. Auch alle sonstigen Versuche, das Insulin unter Umgehung der Injektionen in den Körper zu bringen, sind als mißlungen zu betrachten, trotz mancher gegenteiliger Behauptungen. (Stephan u. a. s. Schrifttum Nr. 1 bis 9).

Weitere und größere Schwierigkeiten ergeben sich aus der Art der Insulinwirkung. Da nämlich die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins nach der Injektion rasch und kräftig einsetzt, aber auch in verhältnismäßig kurzer Zeit wieder abklingt, ist es nicht nur nötig, das Insulin mehrmals am Tag zu spritzen, sondern es ist auch nicht immer leicht, die Grenze zwischen der zur Erhaltung eines normalen Blutzuckers nötigen und der zur Hypoglykämie führenden Dosis einzuhalten. Aus dieser stoßartigen Wirkung des

Insulins sind auch die zum Teil erheblichen Blutzuckertagesschwankungen zu erklären, die als sehr unangenehm empfunden werden müssen. Das Ziel der Insulinforschung ist es also, ein Insulin darzustellen, das alle diese Nachteile nicht besitzt, sondern das einen möglichst gleichmäßigen Zuckerspiegel im Blut schafft, ohne daß es nötig wäre, das Insulin so oft wie bisher zu injizieren. Zu diesem Zweck sucht man die Resorptionsgeschwindigkeit des Insulins, die beim gewöhnlichen Insulinum hydrochloricum eine sehr hohe ist, herabzusetzen, um so eine langsam einsetzende und länger anhaltende Blutzuckersenkung zu erzielen. Es wurden die verschiedensten Wege gewählt, um zu diesem Ziel zu gelangen. Einmal ist versucht worden, das Insulin durch die Verbindung mit verschiedenen schwer löslichen Stoffen (Gummi arabicum, Oele, Eiweißstoffe, Metallsalze) an der sofortigen Resorption zu verhindern und so eine Depotbehandlung zu ermöglichen, ohne daß jedoch eine klinisch brauchbare Methode sich dadurch hätte entwickeln lassen. (Bernhardt und Strauch, Leyton u. a. s. Schriftt. Nr. 10—14). Hierher gehören auch die Durant-Insuline (Katsch, Scholderer, Klatt; Umber und Störring, s. Schriftt. Nr. 15 u. 16). In der letzten Zeit hat man sich auch bemüht, durch vasokonstriktorische Stoffe (Adrenalin, Pituitrin) eine verlangsamte Resorption des Insulins zu erzielen. Eine Verbindung von Insulin und Hypophysenhinterlappenextrakt stellen die Depotinsuline Brunnengräber dar. (Schweeres u.a. s. Schriftt. Nr. 17 bis 20).

Andere Forscher gingen bei ihren Bestrebungen ein in seiner Resorption verlangsamtes, in seiner Wirksamkeit jedoch nicht beeinträchtigtes Insulin darzustellen von dem kristallinischen Insulin aus. Zum ersten Mal wurde das Insulin 1926 von John Abel in kristallisierter Form aus dem gewöhnlichen Insulin dargestellt. (Abel u. a., Jensen u. a., Bruch, s. Schriftt. Nr. 21 bis 23). Skott und Fischer (s. Schriftt. Nr. 24 u. 25) verwandten zur Kristallisation des Insulins Zink-, Kobald-, Cadmium-, Nickelsalze, wobei allerdings ein gewisser Aschegehalt an diesen Salzen nicht entfernt werden konnte, was für die Wirksamkeit des Insulins jedoch von ganz besonderer Bedeutung sein dürfte. Wie die zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen ziemlich übereinstimmend feststellen, ist das kristallinische Insulin genau so oder sogar noch wirksamer als das gewöhnliche Insulin, führt aber eine langamere und länger anhaltende Senkung des Blutzuckers herbei. Dadurch ist eine bessere Kontrolle der Blutzuckerhöhen mit weniger Einheiten und selteneren Injektionen als beim gewöhnlichen Insulin möglich und durch die verzögerte Resorption wird das Eintreten einer hypoglykämischen Reaktion verhindert (Altschuler und Leiser, Mains und Mullin, Freund und

Adler, Bürger und Pätzold, Kohl u. a. s. Schriftt. Nr. 26 bis 31).

Die neuesten Forschungen auf dem Gebiet des Insulins gehen darauf aus, das Insulin in einer Mischung zu geben, deren p_H möglichst dem der Gewebsflüssigkeit gleicht und in der es deshalb sehr langsam resorbiert wird. Hagedorn, an dessen Namen die Entdeckung dieser neuen Möglichkeit der Insulintherapie geknüpft ist, sucht die isoelektrische Zone des Insulins, in der es die beste Löslichkeit aufweist und deren oberste Grenze bei p_H 6,2—6,4 liegt, dadurch nach der alkalischen Seite und damit in die Nähe des p_H der Gewebsflüssigkeit zu verschieben, daß er das Insulin mit verschiedenen organischen basischen Stoffen verband. Am geeignetsten erwiesen sich die Protamine. Die Protamine sind schon sehr lange bekannt. Bereits 1868 wurden sie von Miescher dargestellt und später besonders von Kossel genauer erforscht. Je nach ihrem Gehalt an Aminosäuren (Lysin, Arginin, Histidin) unterscheidet man Mono-, Di- und Triprotamine. Dabei erwiesen sich in Verbindung mit Insulin die Monoprotamine als weniger löslich als die Diprotamine. Außer den bereits bekannten Protaminen stellte Hagedorn ein neues Protamin aus den Spermien der Regenbogenforelle (salmo irideus) dar, das in Verbindung mit Insulin bis jetzt die niedrigste Löslichkeit im Serum aufwies und so die Resorpton des Insulins am stärksten verlängerte (s. Schriftt. Nr. 32). Eine Art der Gewinnung dieses Protamins wird von Skott und Fisher eingehend beschrieben, die zur Herstellung von Protaminen auch andere Lachsarten verwandten. Das aus den getrockneten Spermatozoen extrahierte Protamin wurde dann in einer Phosphatpufferlösung (Na_2HPO_4) so aufgelöst, daß die Lösung 2,2 mg Protamin im ccm enthielt. Gab man nun zu 1 ccm dieser Protaminlösung 5,5 ccm eines Insulins von p_H 2,9 und 47,3 Einheiten im ccm, so ergab sich eine Mischung mit einem p_H von 7,2 und mit 40 Einheiten Insulin im ccm. Es wurden also für 100 Einheiten Insulin 0,84 mg Protamin verwandt. Weiterhin wurde versucht, die Insulinwirkung dadurch noch mehr zu verlängern, daß man zu dem Protamin-Insulingemisch kleinste Mengen Zink hinzufügte, etwa 1 mg auf 500 Einheiten. Sowohl Skott und Fisher, als auch Kerr, Best, Campbell, Fletscher u. a. (s. Schriftt. Nr. 33 bis 36) fanden im Tierversuch, daß durch die Verbindung des Insulins mit dem Protamin eine bedeutend langsamere und länger anhaltende Senkung des Blutzuckers erreicht werden könne als mit gewöhnlichem Insulin und daß dies besonders eindrucksvoll sei, wenn noch kleine Mengen von Zink hinzugefügt würden.

Obwohl seit der Entdeckung des Protamin-Insulins durch Hagedorn erst wenige Jahre vergangen sind, so liegen doch

bereits zahlreiche klinische Beobachtungen und Erfahrungen mit diesem neuen Insulin vor. Das Protamininsulin wird dabei teils allein, teils in Verbindung mit Standardinsulin angewandt und zwar empfiehlt Hagedorn in letzterem Fall das reguläre Insulin morgens und das Protamin-Insulin abends zu geben. Andere Autoren (Joslin u. a.) geben morgens oder morgens und abends Protamin-Insulin und Insulin. Dabei soll aber nach Möglichkeit eine Mischung der beiden Insuline vermieden werden. Die Injektionen sind schmerzlos und es treten keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen infolge des Protamins ein. Das Protamin-Insulin wird in den gleichen Dosen gegeben wie das reguläre, oft ist es möglich, die Dosen herabzusetzen.

Infolge der langsamen Resorption des Protamin-Insulingemisches setzt die Insulinwirkung nicht so rasch und stürmisch ein wie beim regulären Insulin, wodurch die meist einige Stunden nach der Injektion auftretende hypoglykämische Reaktion vermieden wird. Andererseits ist das Protamin-Insulin wegen seiner langsamer einsetzenden schwächeren Wirkung nicht immer imstande, die nach Kohlehydratzufuhr einsetzende Hyperglykämie zu beherrschen, während seine Wirkung auf endogen entstandenen Zucker sich von der des gewöhnlichen Insulins nicht unterscheidet. Entsprechend dem langsamen Einsetzen der Insulinwirkung zeigt das Protamin-Insulin auch ein bedeutend längeres Anhalten der Blutzuckersenkung, die sich nach Hagedorn auf 12—14 Std. erstreckt, nach Joslin u. a. sogar 24 Std. sichtbar ist. So ist es möglich, die Zahl der täglichen Injektionen auf zwei oder nur eine zu reduzieren. Dieses langsam stetige Fallen des Blutzuckers vermag die oft erheblichen Blutzuckertagesschwankungen weitgehend auszugleichen, ebenso wird die Gefahr einer Hypoglykämie bedeutend vermindert, die bei Behandlung mit Protamininsulin selbst bei den gleichen Blutzuckerhöhen nicht so leicht eintritt als bei Standardinsulin. Kommt es aber doch einmal zu einer hypoglykämischen Reaktion, so setzt sie so langsam ein, daß sich die Gefahr meist noch abwenden läßt. Ein besonderer Vorteil der langanhaltenden Blutzuckersenkung ist die Tatsache, daß die Patienten bei einer abendlichen Injektion mit einem normalen Nüchternblutzucker morgens aufwachen statt der sonst so unangenehmen Erscheinung einer starken morgendlichen Hyperglykämie. Besonders zu beachten ist dies, wenn morgens gewöhnliches Insulin gegeben werden soll, damit es dann nicht zu einer zu starken Insulinwirkung und damit zum Ausbruch einer hypoglykämischen Reaktion kommt, die, wenn sie sich bei der Behandlung mit Protamin-Insulin erst einmal entwickelt hat, viel länger dauert und schwerer zu beeinflussen ist, als bei gewöhnlichem Insulin. Dann führt die Protamin-Insulin-Behandlung zu

einer Verminderung der Glykosurie und Ketonurie. Die volle Wirkung erreicht das Protamin-Insulin aber erst nach einigen Tagen, während gleich nach Beginn oft kaum ein sichtbarer Erfolg vorhanden ist, was aber wegen der Gefahr der Akkumulation nicht zu einer Steigerung der Dosen führen darf (s. Schriftt. Nr. 32).

Auch der durch Tierversuche unterstützte Vorschlag von Skott und Fisher zu dem Protamin-Insulin noch kleine Mengen von Zink hinzuzufügen, wurde klinisch untersucht. Es war dabei eine noch länger andauernde Blutzuckersenkung als mit Protamin-Insulin allein festzustellen. Die Insulinempfindlichkeit wird durch das Metall gesteigert. Die Möglichkeit einer Giftwirkung des Metalls auch bei langdauernder Verwendung konnte experimentell ausgeschlossen werden. (Rabinowitsch u. a. s. Schriftt. Nr. 46—56).

Wenn man die verschiedenen Ergebnisse der klinischen Untersuchungen über Protamin-Insulin und Protamin-Zink-Insulin überblickt, so werden von allen Autoren die großen Vorteile dieser neuen Behandlung betont: Es sind dies: 1. Die langsamer einsetzende und länger anhaltende Senkung des Blutzuckerspiegels. 2. Die Vermeidung von großen Blutzuckertagesschwankungen und hypoglykämischen Reaktionen. 3. Die Verminderung der Glykosurie und Ketonurie. 4. Die Reduzierung der Zahl der Dosen und vielleicht auch der notwendigen Insulineinheiten. Ein dem Protamin-Insulin anhaftender Nachteil ist darin zu sehen, daß es nicht so schnell wirkt und daß es nötig sein kann, beide Insuline nebeneinander zu gebrauchen (Joslin, s. Schriftt. Nr. 57). Angewandt kann das neue Insulin in allen Fällen von leichtem wie schwerem Diabetes werden, besonders bei hohem Nüchternblutzucker, starken Blutzuckertagesschwankungen und Neigung zu hypoglykämischen Anfällen. Über seine Anwendung bei diabetischen Komplikationen sind die Ansichten geteilt. Außer dem Hagedorn'schen Protamin untersuchten Skott und Fisher auch ein Protamin aus dem Pankreas, ferner aus der Thymus. Nach der Meinung der Autoren ist das Insulin im Pankreas in einer Verbindung mit Protamin und Zink vorhanden.

Den zahlreichen Berichten über Erfolge und günstige Erfahrungen mit Protamin- bezw. Protamin-Zink-Insulin stehen nur wenige anderslautende Ansichten gegenüber (Labbé, Boulin, Young, Hulst u. a. s. Schriftt. Nr. 58—60).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

Im Rahmen der schon seit längerer Zeit in der hiesigen medizinischen Universitätsklinik durchgeführten Untersuchungen über neue deutsche Insuline soll hier über weitere Versuche mit verschiedenen solchen Insulinen berichtet werden. Es handelt sich um ein Protamin-Zink-Insulin von Schering, in Vergleich zu welchem auch ein amerikanisches Protamin-Zink-Insulin (Lilly) untersucht wurde; dann um Insulinpräparate der Höchster I. G. Farbenwerke, das Insulin S, Insulin P und das Insulin HS_{10}. Die Versuche wurden an zwei pankreaslosen Hunden von einem Gewicht von 12 und 16 kg durchgeführt. Die Operation, die in Evipan-Aethernarkose vorgenommen wurde, dauerte 1½—2 Std., der postoperative Verlauf war in beiden Fällen günstig, die Temperatur kaum erhöht und der Allgemeinzustand auch sonst der Schwere des Eingriffs entsprechend zufriedenstellend. Am Tag nach der Operation wurden 2 ccm Transpulmin gegeben. Bei der Heilung der Operationswunden traten keine Komplikationen ein. Im weiteren Verlauf wurden die Hunde unter Berücksichtigung des Nüchternblutzuckers und der Zuckerausscheidung mit Standardinsulin Bayer bezw. Degewop eingestellt und allmählich beginnend mit Milch, dann unter Zulage steigender Mengen von Fleisch und schließlich von Kohlehydraten in Form von Hundekuchen auf ein ausreichendes Kostmaß gebracht, das dann als Dauerkost bestehend aus 1 Ltr. Milch, 500 g Fleisch und 200 g Hundekuchen beibehalten wurde. Dabei erhielten die Tiere je eine morgendliche und eine abendliche Injektion von 10 E Insulin. Zum Ersatz der durch die Exstirpation der Bauchspeicheldrüse ebenfalls ausfallenden Sekretion des Verdauungssaftes wurden täglich 4 Tabletten Pankreon gegeben. Der Blutzucker zeigte dabei stets hohe Nüchternwerte. Die Blutzuckerausscheidung belief sich auf einige Prozent.

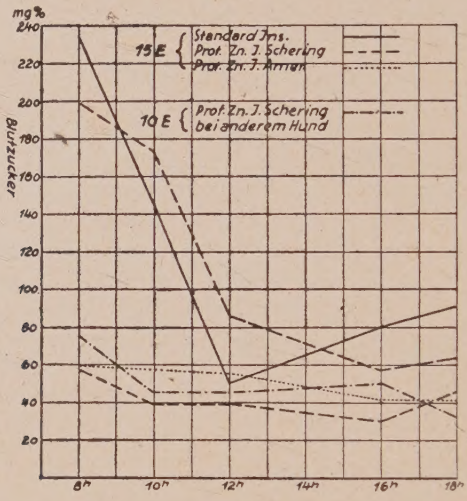
Die Untersuchung der verschiedenen Insuline wurde dann in der Weise durchgeführt, daß die Hunde über längere Zeit hin mit dem betreffenden Insulin unter Beobachtung des täglichen Nüchternblutzuckers und der Blutzuckerausscheidung behandelt wurden und zwar erhielten sie je eine morgendliche und eine abendliche Injektion mit je der Hälfe des Futters. Außerdem wurde in Tages- bezw. Nüchterntagesversuchen die Wirkungsweise des betreffenden Insulins genau verfolgt. Bei den Tagesversuchen erhielten die Hunde nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers um 8^h eine Injektion des betreffenden Insulins zusammen mit der Hälfte des Futters. Dann wurde alle zwei Stunden der Blutzucker bestimmt. Um 18^h wurde noch eine Injektion Insulin und das übrige Futter gegeben. Die meisten Versuche wurden jedoch als Nüchterntages-

versuche durchgeführt. Dabei erhielt der Hund ebenfalls nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers um 8^h eine Injektion Insulin. Dann wurde zweistündlich der Blutzucker bestimmt, wobei die Hunde während der ganzen Dauer des Versuchs nüchtern blieben. Erst um 18^h erhielten sie nach Abschluß des Versuchs mit einer 2. Injektion Insulin das gesamte Tagesfutter. Die Blutzuckerbestimmung wurde nach der Methode von Hagedorn-Jansen vorgenommen.

Zunächst soll hier über unsere Beobachtungen mit dem Protamin-Zink-Insulin Schering berichtet werden. Wie schon erwähnt, wurden zum Vergleich auch Versuche mit dem amerikanischen Protamin-Zink-Insulin Lilly gemacht. Wir erhielten anfangs Insulin-Lösung und Pufferlösung, die das Protamin und etwa 0,08 mg Zink im ccm erhielt, getrennt. Die Mischung erfolgte kurz vor dem Gebrauch, indem 1 ccm der Pufferlösung mit steriler Spritze in die Ampulle mit 5 ccm Insulinlösung gegeben und das Ganze langsam durchgeschüttelt wurde. Später verwandten wir das Insulin-Fixolin Schering, bei dem sich alle Bestandteile des Protamin-Zink-Insulins in einer Ampulle, aber getrennt, befinden und durch einen bestimmten Mechanismus leicht gemischt werden können. Die Mischung stellt eine trübe Flüssigkeit dar, deren p_H bei 7,2 liegt und die 40 E Insulin im ccm enthält. Die Injektionen wurden gut vertragen, es zeigten sich keine lokalen oder sonstigen Störungen durch das Protamin. Die Hunde erhielten je 10 bezw. 15—20 E Protamin-Zink-Insulin pro Injektion.

Bei dem einen der beiden Hunde bewegte sich während einer über Wochen hin durchgeführten Beobachtungszeit unter der Behandlung mit Protamin-Zink-Insulin Schering der Nüchternblutzucker der einzelnen Tage auf ganz niederen, oft weit unter dem Normalwert liegenden Höhen, ohne daß dabei nennenswerte Schwankungen zu beobachten gewesen wären. Nur wenn das Protamin-Zink-Insulin in einer einzigen morgendlichen Gesamtdosis gegeben wurde, lag der Nüchternwert am nächsten Morgen etwas höher. Die Zuckerausscheidung war meist ganz gering, unter 1%. Das Allgemeinbefinden war sehr gut, es erfolgte sogar eine leichte Gewichtszunahme. Bei dem andern Hund traten unter der Behandlung mit Protamin-Zink-Insulin, solange nur 20 E pro Tag gegeben worden waren, wechselnde, teilweise aber sehr hohe Nüchternblutzuckerwerte auf. Nach Erhöhung der Dosis auf 30 E am Tag verschwanden jedoch diese hohen Nüchternwerte rasch und, abgesehen von einigen vorübergehenden hohen Werten, bewegte sich der Blutzuckerspiegel stets auf ganz niederen Höhen. Diese manchmal auftretenden starken Schwankungen zu hohen Nüchternwerten konn-

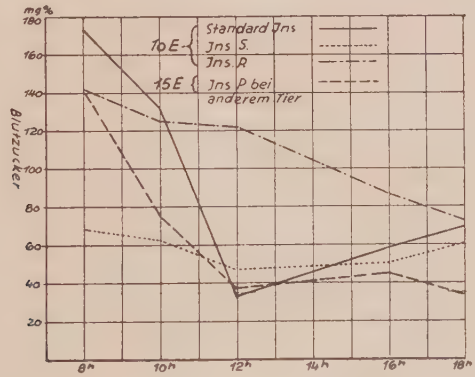
ten leicht durch Erhöhung der Insulindosis beherrscht werden. Die Zuckerausscheidung war allerdings stets ziemlich hoch 4—7%. Der Allgemeinzustand war stets gut.



Im einzelnen erhält man über die Wirkungsweise des Protamin-Zink-Insulins Schering das beste Bild durch eine Betrachtung der verschiedenen Nüchterntageskurven, von denen in Abbildung 1 einige als Beispiel gezeichnet sind. Zum Vergleich wurde daneben auch eine mit Standardinsulin gewonnene Nüchterntageskurve, sowie eine mit Protamin-Zink-Insulin Lilly (amerikanisch) dargestellt. Das Protamin-Zink-Insulin Schering setzt mit seiner Wirkung bei niedrigen Blutzuckernüchternwerten ganz langsam ein, bei hohen jedoch verhältnismäßig rasch und führt dann zu einer über 8—10 Std. anhaltenden Senkung des Blutzuckers, die auch bei hohen Nüchternwerten durchaus stark genug ist. Seine maximale Wirkung erreicht es etwa nach 6—8 Std., während bei Standard-Insulin infolge der sofort stark einsetzenden Blutzuckersenkung der tiefste Wert meist schon nach 3—4 Stunden erreicht ist. Dann erfolgt aber bei dem gewöhnlichen Insulin bereits wieder ein ziemlich rascher Anstieg des Blutzuckers, was bei dem Protamin-Zink-Insulin während der Dauer des Nüchternversuchs nur in ganz geringem Maß zu beobachten war. Bemerkenswert ist auch, daß es trotz der sehr niedrigen Blutzuckerwerte nie zu einer hypoglykämischen Reaktion kam. Ein Vergleich mit dem amerikanischen Protamin-Zink-Insulin zeigt, daß dieses in seiner Wirkung noch langsamer einsetzt, aber das deutsche Protamin-Zink-Insulin Schering

darf sicher in jeder Hinsicht als gleichwertig betrachtet werden, wie auch die bereits vorliegenden klinischen Erfahrungen zeigen (Strieck).

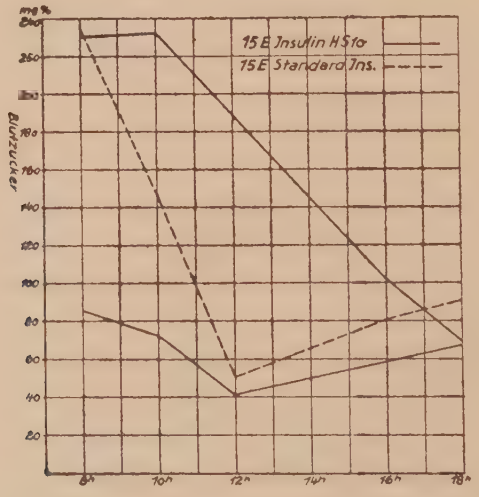
Die I. G. Farbenwerke, die uns die Präparate Insulin S, Insulin P und Insulin HS_{10} zur Verfügung stellten, sind bestrebt, eine Resorptionsverzögerung des Insulins durch andere Stoffe als durch das Protamin zu erzielen. Die Zusammensetzung des Insulins S und P ist uns nicht bekannt. Bei dem Insulin HS_{10}, das sich als besonders brauchbar erwies und über das auch schon klinische Beobachtungen vorliegen (Umber, Störring, Foellmer, Strieck, s. Schriftt. Nr. 56 u. 52) wird die Verlangsamung der Resorption durch Zusatz kleinster Mengen Sufren und Zinksulfat erreicht. Die verschiedenen Präparate sind gebrauchsfertig. Die Injektionen wurden gut vertragen. Es wurden täglich zweimal je 10 bezw. 15 E gegeben. Sowohl unter der Behandlung mit Insulin S wie mit Insulin P wies der Blutzucker der Versuchstiere meist niedere, während der einzelnen Tage wenig schwankende Nüchternwerte auf bei geringer Zuckerausscheidung, nur bei dem einen Hund waren, vor allem bei Insulin P, teils hohe Nüchternwerte mit beträchtlicher Zuckerausscheidung zu beobachten.



Die verschiedenen Nüchterntagesversuche, von denen in Abbildung 2 einige Kurven gezeichnet sind, lassen nach Injektion von Insulin S bei niedrigen Nüchternwerten ein langsames, über viele Stunden anhaltendes Sinken des Blutzuckers erkennen, dem erst nach etwa 6—8 Std. ein allmählicher Wiederanstieg folgt. Bei sehr hohen Nüchternwerten aber dürfte Insulin S in seiner Wirkung nicht stark genug sein. Die mit Insulin P gewonnenen Nüchterntageskurven zeigen ein je nach der Höhe des Nüchternblutzuckers mehr oder weniger rasches Abfallen des Blutzuckers, das jedoch

so lange anhält, daß es während der Versuchsdauer nie zu einem Wiederanstieg kam. Bei beiden Präparaten trat nie eine hypoglykämische Reaktion auf. Der Allgemeinzustand war stets gut.

Von dem Insulin HS_{10}, das jetzt als „Depot-Insulin Bayer" bezeichnet wird, wurden ebenfalls zuerst zwei tägliche Injektionen von je 10 E bei dem einen bezw. 15—20 E bei dem andern Hund gegeben. Nach einer gewissen Beobachtungszeit, während der bei beiden Tieren niedrige Nüchternwerte auftraten, wurde zu einer Behandlung mit nur einer täglichen Injektion morgens um 8^h übergegangen. Dabei wurde zuerst die Insulinmenge gegenüber der Tagesmenge der vorhergehenden Zeit vermindert und zwar von 20 auf 15 E bezw. von 35 auf 25 E. Bei dieser Dosierung lagen im ersteren Fall die Nüchternwerte zwar etwas höher als vorher, aber doch in sehr erträglichen Grenzen, während in letzterem sehr hohe Nüchternwerte zu beobachten waren, die auch bei einer Erhöhung der Insulinmenge auf 30 E nicht verschwanden. Erst nachdem eine endgültige Steigerung der Insulindosis auf 20 E im ersteren bezw. 40 E im letzteren Fall vorgenommen worden war, bewegten sich die Nüchternwerte des Blutzuckers bei dem ersten Tier auf ganz normalen und auch bei dem zweiten auf nicht erheblich darüber liegenden Höhen. Der Allgemeinzustand war dabei bei beiden Tieren gut.



Wie aus dem Verlauf der in Abbildung 3 gezeichneten Nüchterntageskurven zu ersehen ist, setzt das Insulin HS_{10} in seiner Wirkung ganz langsam ein, führt aber dann dank seiner langanhal-

tenden Wirksamkeit auch bei hohen Nüchternausgangswerten doch zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung, deren tiefster Punkt allerdings erst nach 10 Std. erreicht war. Bei niedrigen Ausgangswerten erreicht die Blutzuckerkurve bedeutend rascher ihren tiefsten Punkt und steigt dann wieder langsam an. Trotz der sehr niedrigen Blutzuckerwerte, die auftraten, war nie eine hypoglykämische Reaktion zu beobachten.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die vorliegenden Untersuchungen über neue deutsche Präzipitatinsuline wurden an zwei pankreasdiabetischen Hunden ausgeführt, die im September 1937 operiert worden waren und bis jetzt über 8 Monate mit diesen verschiedenen Insulinpräparaten behandelt wurden. Die Tiere befinden sich in einem ausgezeichneten Allgemeinzustand und haben sogar an Gewicht zugenommen. Die Injektionen wurden durchweg gut vertragen, ohne daß unangenehme Nebenerscheinungen auftraten.

Von den untersuchten Präparaten konnten wir die besten Ergebnisse mit Protamin-Zink-Insulin Schering und mit Insulin HS_{10} (Depotinsulin Bayer) erzielen, wobei es bei Insulin HS_{10} sogar möglich war, mit nur einer täglichen Injektion auszukommen.

Die besonderen Vorteile der Behandlung mit diesen beiden Depotinsulinen, ergeben sich aus der verzögerten Resorptionsgeschwindigkeit des Insulins und der daraus folgenden langsam einsetzenden und sehr lange anhaltenden Blutzuckersenkung. So ist es möglich, die Zahl der Injektionen auf 1—2 am Tag herabzusetzen. Es traten fast stets im Bereich des Normalen liegende Blutzucker-Nüchternwerte auf, die über lange Beobachtungszeiten hin nur geringe Schwankungen aufwiesen. Trotz der oft sehr niedrigen Blutzuckerwerte wurden nie hypoglykämische Reaktionen beobachtet.

Zum Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Strieck für die gütige Überlassung des Themas und die mir freundlichst erteilten Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Die vorliegende Arbeit wurde im Juni 1938 beendet.

SCHRIFTTUM

1. Bernhardt und Strauch: Zeitschr. f. klin. Med. 104, 767, 1926.
2. Blotner, H.: Amer. J. med. Sci. 192, 263, 1936.
3. Stephan, Rich.: Münch. med. Wschr. 1929, II, 1579.
4. Ottow, M.: Münch. med. Wschr. 1929, II, 1584.
5. Lange und Loewe: Münch. med. Wschr. 1929, II, 2132.
6. Major Ralph: Amer. J. med. Sci. 192, 275, 1936.
7. Hermann u. Kassowitz: Klin. Wschr. 1935, II, 1531.
8. Pribram, Klin. Wschr. 1935, II, 1534.
9. Wilkoewitz und Lennuweit: Zeitschr. f. klin. Med. 122, 621, 1932.
10. Bernhardt und Strauch: Zeitschr. f. klin. Med. 104, 747, 1926.
11. Strauch, Cl. B.: J. Am. Med. Assoc. 92, 1177, 1929.
12. Leyton, O.: Lancet 1929, I, 756.
13. Labbé, Boulin, Danois: Presse med. 1933, I, 113.
14. Schnetz: Klin. Wschr. 1937, 19.
15. Katsch, Scholderer, Klatt: Zeitschr. f. klin. Med. 1929, 608, 1936.
16. Umber und Störring: Klin. Wschr. 1936, II, 1710.
17. Schweers: Klin. Wschr. 1937, 11, 392.
18. Zirwer: Klin. Wschr. 1937, 32.
19. Taeger und Danish: Klin. Wschr. 1937, 16, 1639.
20. Holland und Weyer: Münch. Med. Wschr. 1938, 6, 215.
21. Abel, Geiling, Rouiller, Bell, Wintersteiner: J. Pharmakol. and Exper. Therap. 31, 1, 65; 1927.
22. Jensen, Wintersteiner, Geiling: J. Pharmakol. 36, 115, 1929.
23. Bruch: Naunym-Schmiedeb. Arch. 173, 439, 1933.
24. Scott, D. A.: Biochem. Journ. 28, 1592, 1934.
25. Scott und Fisher: Biochem. J. 29, 1048, 1935.
26. Bürger und Pätzold: Naunym-Schmiedeb. Arch. 174, 118, 1933.
27. Bürger und Kohl: Naunym-Schmiedeb. Arch. 178, 267, 1935.
28. Kohl: Naunym-Schmiedeb. Arch. 182, 550, 1936.
29. Altshuler und Leiser: J. Amer. Med. Assoc. 107, 1626; 1936.
30. Mains und Mc. Mullen: J. Amer. Med. Ass. 107, 959, 1936.
31. Freund und Adler: J. Amer. Med. Ass. 107, 573, 1936.
32. Hagedorn, Jensen, Krarup, Wodstrup: J. Am. Med. Ass. 106, 177, 1936.
33. Scott und Fisher: J. Pharmakol. and Exper. Therap. 55, 206, 1935.
34. — J. Pharmakol. and Exper. Therap. 58, 78, 1936.
35. — J. Pharmakol. and Exper. Therap. 58, 93, 1936.
36. Kerr, Best, Campbell, Fletscher: Canad. Med. Ass. J. 34, 400, 1936.
37. Root, White, Marble, Stotz: J. Am. Med. Ass. 106, 180, 1936.
38. Joslin, Root, Marble, White, Joslin Lynch: New England, J. Mediz. 214, 1079, 1936.
39. Sprague, Blum, Osterberg, Kepler, Wilder: J. Am. Med. Ass. 106, 1701, 1936.
40. Joslin, E.: Canad. Med. Ass. J. 35, 526, 1936.
41. Campbell, Fletscher, Kerr: Amer. J. Med. Sci. 192, 589, 1936.
42. White Pr.: Canad. Med. Ass. J. 35, 153, 1936.
43. Lawrence u. Archer: Brit. Med. J. 1936, 747.

44. Sindoni: J. Am. Med. Ass. 108, 1320, 1937.
45. Vesa: Acta med. scand. 92, 61; 1937.
46. Bennet und Morten: Lancet 1936, II, 416.
47. Rabinowitsch, Foster, Fowler, Corcoran: Can. Med. Ass. J. 35, 239, 1936.
48. Richardson: Am. J. Med. Sci. 193, 606, 1937.
49. Kepler: J. Am. Med. Ass. 110, 92; 1938.
50. Mosenthal: J. Am. Med. Ass. 110, 87, 1938.
51. Strieck: Ernährung 2, 145, 1937.
52. — Dtsch. Arch. Med. Klin. 136, 1938.
53. Falta: Klin. Wschr. 47, 1633, 1937.
54. Umber, Störring, Klett: Klin. Wschr. 1938, 190.
55. Just: Dissertation Würzburg, 1937.
56. Umber, Störring, Föllmer: Klin. Wschr. 1938, 443.
57. Joslin: J. Am. Med. Ass. 110, 90, 1938.
58. Hulst und Vogelenzang: Nederl. Tijdschr. Geneesk, 1936, 4128.
59. Labbé et Boulin: Presse med. 1937, I, 87.
60. — Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III, 52, 1449; 1936.

LEBENSLAUF.

Am 18. Juli 1913 wurde ich, Berta Stadelmann, als Tochter des Kaufmanns Heinrich Stadelmann und seiner Ehefrau Babette, geb. Hirschmann, in Windsbach geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule zu Windsbach trat ich in das dortige humanistische Progymnasium ein. Später besuchte ich die humanistische Abteilung des Neuen Gymnasiums zu Regensburg, wo ich im April 1933 die Reifeprüfung ablegte. Im Mai 1933 immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen für das Studium der Medizin. Im Mai 1934 bestand ich in Erlangen den 1. Teil und im Juli 1935 in Freiburg den 2. Teil der ärztlichen Vorprüfung. Die klinischen Semester habe ich in Kiel und Würzburg studiert, wo ich im Herbst 1938 mich der ärztlichen Prüfung unterzog.